

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-348757

(43) 公開日 平成4年(1992)12月3日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/14	3 2 3	9052-4C		
B 0 1 D 61/26		8014-4D		
B 6 7 D 5/58		9257-3E		

審査請求 未請求 請求項の数3(全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平2-415264	(71) 出願人	591013883 医療法人社団善仁会 神奈川県横浜市神奈川区金港町6-20
(22) 出願日	平成2年(1990)12月27日	(71) 出願人	390005681 伊勢化学工業株式会社 東京都中央区八重洲2丁目7番12号
		(72) 発明者	竹沢 真吾 神奈川県横浜市旭区本宿町131 ホワイ イツ202
		(72) 発明者	日台 英雄 神奈川県藤沢市本藤沢3-14-5
		(74) 代理人	弁理士 梅村 繁郎 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 透析液の処理方法並びに処理装置

(57) 【要約】

血液の透析処理に用いる透析液中に含まれる低分子タン白質、抗原性物質等の有害物質が、透析中に血液に侵入するのを防止するため、透析液を多孔質物質よりなる吸着層を通し、これら有害物質を吸着除去することを主要な特徴とする。透析装置の透析液入口付近に吸着層を有するパイプ(カラム)を設け、透析装置入口で透析液を処理し有害物質を除去する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 血液を透析処理するために用いる透析液を、多数の細孔を有する多孔質物質よりなる吸着層中を通過させ、透析液中に含まれる低分子量タンパク質を吸着層に吸着、除去することを特徴とする透析液の処理方法

【請求項2】 透析液の送給孔と、多数の小孔を有する多孔質物質よりなる吸着層と、透析液の排出孔とを有する透析液の処理装置

【請求項3】 多孔物質は多孔質ガラス、合成高分子、セルロース又は活性炭である請求項2記載の処理装置

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、血液を透析処理するために用いる透析液の処理方法並びに処理装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 透析液中に混入している菌体、発熱物質等を除菌フィルター、ポリアミド膜等を用いて除去することは知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 透析膜の改良により、従来は不可能と思われていた $\beta_2$ -ミクログロブリン（以下 $\beta_2$ -MGと略称）のような低分子タンパク質までも拡散で除去できるようになった。膜によっては通常の透析において $\beta_2$ -MGのクリアランスが40ml/min近くにも達するものがある。一方、膜そのもののヘタンパク質を吸着させて除去するタイプもあり、低分子タンパク質の除去能は臨床での要求に答えるべくますます向上すると思われる。しかし、拡散による除去の場合、血液側から透析液側へ除去できると同時に、透析液側の同程度の分子量を有するタンパク質等も濃度差があれば血液側へ侵入する。その侵入の程度は限外濾過を多くしてもさほど低下せず、通常の透析条件下では防ぐことができない。これら透析液中の低分子タンパク質等の一部は生体にとって充分毒性や抗原性があるとみなせ、透析中の発熱など諸症状をきたすばかりでなく、長期にわたる場合は免疫系の異常につながる恐れもある。そのため、高透過性膜を有するダイアライザーを用いるには、透析液中の抗原性物質等をできる限り除去しなければならない。

【0004】 透析液中から菌体を除去するには透析液ラインの頻繁な洗浄を行い、除菌フィルターを取り付ければよいが、菌体をダイアライザー直前でトラップしてもそれから出てくる低分子タンパク質等までもトラップすることはできない。カットオフポイントが20,000程度のポリアミド膜を用いてダイアライザー直前で菌体と一緒に発熱物質までも除去する方法もあるが、膜面積が2㎡必要であり、洗浄やコストを考えると普及は難しいと思われる。

【0005】 本発明は、上述した従来技術の有する問題を解消し、取り扱いも容易で圧力損失も少なく、透析

液中に含まれる低分子量のタンパク質等を有効に除去するための透析液の処理方法、並びに処理装置を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、透析液流量、圧力損失、取り扱いやすさなどの種々の条件を考えると、それらを除去するにはダイアライザー直前で吸着することが最適と考え、かかる観点に立脚して、検討を行い、本発明を完成した。そして、吸着剤として多孔質ガラス、合成高分子、セルロース、活性炭に着目し、いくつかのタンパク質について吸着の度合を調べた。

【0007】 本発明は、上述した研究結果に基づく新たな提案であり、血液を透析処理するために用いる透析液を、多数の細孔を有する多孔質物質よりなる吸着層中を通過させ、透析液中に含まれる低分子量タンパク質を吸着層中に吸着、除去することを特徴とする透析液の処理方法並びに透析液の送給孔と、多数の小孔を有する多孔質物質よりなる吸着層と透析液の排出孔とを有する透析液の処理装置に関するものである。本発明処理装置の好ましい態様においては、多孔質吸着物質として多孔質ガラス、合成高分子、セルロース又は活性炭を使用する。

【0008】 本発明者は、本発明の方法並びに装置を具体化するための諸元を求めるため、先づビーカーによるパッチテストを行った。このパッチテストにおいて、伊勢化学工業株式会社製の多孔質ガラス（商品名MPG）微粉末（粒径100～200 $\mu$ m）を使用し、又タンパク質として表1記載のものを使用した。

【表1】

使用したタンパク質の物性値

タンパク質	分子量	拡散係数 (20℃:cm <sup>2</sup> /sec)	等電点
$\alpha$ -ラクトアルブミン	14,400	$1.05 \times 10^{-6}$	4.5
リボヌクレアーゼ	13,700	1.17	9.5
チトクロムC	12,400	1.30	10.1
リゾチーム	14,300	1.11	11.2

次に、パッチテストの具体的方法並びにその結果に就いて説明する。実験は、まずビーカー内にこれらタンパク質溶液を各々入れ、その濃度の経時変化を調べた。溶媒には酢酸透析液を用い、各タンパク質の初期濃度は1～10mg/dlとした。多孔質ガラス微粉末の量は1g、溶液量は100mlとした。いずれの濃度でも同一の酢酸透析液をベースとした高感度直接比色法により分析した。

【0009】 図1にビーカーパッチによる吸着実験結果を示す。濃度は経時的に減少しており、約60分後には遊離濃度と吸着量が平衡に達する。この平衡状態の関係をまとめると、図2のようになる。リゾチームが最もよく吸着され、チトクロムC、リボヌクレアーゼA、 $\alpha$ -ラクトアルブミンの順に吸着されていることがわかる。

3

この吸着傾向は等電点と同一であり、低分子タンパク質の吸着能は電荷の影響を強く受けることがわかった。

【0010】この図より、式1で示されるフロイントリッヒの吸着等温式の係数を求めると、リゾチームの場合はkが0.012、nが11であった。これらパラメータはそのタンパク質が吸着されやすいかどうかの目安で\*

$$m_{\infty} = K \cdot C_{\infty}^{1/n}$$

ここで、 $C_{\infty}$ ：吸着量が平衡に達したときの濃度 [mg/ml]

$m_{\infty}$ ：濃度 $C_{\infty}$ における多孔質物質1gあたりの吸着量 [g]

【0011】次に、本発明の方法並びに装置を図5、図6に基いて、更に具体的に説明する。本発明において多数の小孔を有する多孔質物質としては、多孔質ガラス、合成高分子、セルローズ、活性炭、特に多孔質ガラスが好ましい。又多孔質ガラスとしてはバイコールガラス、或は $SiO_2$  45～70wt%、 $B_2O_3$  8～30wt%、CaO 8～25wt%、 $Al_2O_3$  5～15wt%、 $Na_2O$  3～8%、 $K_2O$  1～5wt%、 $Na_2O + K_2O$  4～13wt%、MgO 0～8wt%なる組成を有するガラス（以下ガラスAという）又は $SiO_2$  45～70wt%、 $B_2O_3$  8～30wt%、CaO 8～25wt%、 $Al_2O_3$  5～15%なる組成を有するガラス（以下ガラスBという）を熱処理して $B_2O_3$ 、CaOを主体とする相を分相せしめ、この相を溶解除去することによって得られる多孔質ガラス（以下、多孔質ガラスA又Bと呼ぶ）が適当である。

【0012】又、合成高分子としてはポリスルホン等が、セルローズとしてはイオン交換型セルローズ等を用いるのが好ましい。活性炭としては粒度8～200メッシュ望ましくは16～32メッシュのものが好ましい。図5、図6において、1は透析液の処理装置（カラム）で、透析液の入口2、透析液の出口3を有するパイプ4中に充填された多孔質ガラス粒よりなる吸着層5及び多数の小孔を有する目板6、6を備えている。

【0013】透析液の処理装置の入口2側にはパイプ7が気密に接続され、パイプ7は透析液の供給装置（図示せず）に接続され、入口から所定流量の透析液が供給され、吸着層5で透析液中に含まれる低分子タンパク質等が吸着除去される。

【0014】透析液の処理装置1の出口3側には、パイプ8が気密に接続され、パイプ8は透析装置9に接続されている。透析装置9は半透膜よりなる多数の透析管10、外管11、血液の供給管12、血液の排出管13、透析液の出口14を備え、血液は透析管10の内部を、透析液は透析管10の外側を、夫々矢印のように流れ、透析管10を構成する半透膜を通して血液の透析が行なわれる。この間に血液中の有害成分は透析液中に移行し、この有害成分を含んだ透析液は出口14からポンプ

4

\*ある。 $\alpha$ -ラクトアルブミンではkが0.001、nが4である。プロットが少ないものの、これらをグラフ化すると図3、図4のように右上がりの傾向となり、多孔質ガラス微粉末には明らかに高等電点側のタンパク質が吸着されやすいことが判明した。

【数1】

等（図示せず）により廃棄される。

【0015】なお、吸着層は多孔質ガラスパウダー、活性炭のような粉末状の多孔質物質を充填したものを好適に用いることができるが、薄板状の多孔質ガラス板を用いることもでき、更に又ブロック状もしくは、ファイバー状の合成高分子またはセルローズを用いることもできる。

【0016】多孔質物質の細孔直径は、吸着、除去するタンパク質の分子量等に応じて実験的に定めることができる。

【0017】例えば分子量が12,000～15,000の場合、平均細孔直径1,500Åの多孔質ガラスを用いて好適な結果をうることができた。吸着層の厚みは、吸着速度、透析液の流速に依り、吸着層中の透析液の滞留時間が所定値以上となるよう実験的に定める。

【0018】吸着速度はタンパク質の拡散係数、すなわちタンパク質分子の大きさと吸着するときの溶液温度によって左右されるが、吸着剤側の因子として、パウダー周囲の流れ具合、すなわち流れの均一化及び多孔質物質近傍にできる境界での移動具合と、多孔質物質表面や内部（細孔内）への拡散しやすさに大別される。多孔質物質周囲の流れ具合は多孔質物質の粒径、パイプ（カラム）への充填状態、パイプ形状、透析液流量が影響を与える。一方、多孔質物質そのものへの拡散状態は多孔質物質の表面構造、細孔半径およびその分布により左右される。接触面積を考えると、多孔質物質粒径は小さい方が有利である。しかし、圧力損失が大きくなるため、極端な微細化はできない。

【0019】例えば、粒径100～200 $\mu$ m、平均細孔直径1,500Åのガラス粉末を充填した、充填層の厚さ10mm、内径10mmの透析液の処理装置（カラム）を用いた場合、透析液の滞留時間0.1～1.1秒では除去率が変らず100%程度であった。

【0020】いま、仮りにダイアライザー直前に吸着カラムを取り付けることを想定する。ダイアライザーの透析液入口ポート部の内直径は9mmほどなので、透析液流量500ml/minのときに滞留時間が0.1秒となるカラ

5

ム長さを求めると3cm程度である。なお、ここで多孔質物質パウダーの充填密度を50%とした。理想的にはダイアサイザー同様使い捨てにできるとよい。充分な吸着がなされるかどうかは多孔質物質パウダー形状の外に充填状態が大きく影響を与えると思われる。また、5時間もしくはそれ以上にわたって流れる透析液を処理できるかどうかは充填量に左右され、透析液中の除去すべきタンパク質濃度等がおおよそ決まれば必要量はおのずと決定され、カラムの形状を定めることができる。

【0021】 上述したように、カラムを小型化するためには、実験的に解決すべき問題点は残されているが、本発明の方法装置を用いることにより透析液中の低分子タンパク質等を効果的に除去できることが判明した。

【0022】

【作用】 血液を透析処理するために用いる透析液を、多数の小孔を有する多孔質物質よりなる吸着層を通過させ、透析液中に含まれる低分子量タンパク質等を吸着層に吸着、除去することにより、透析液中の菌体、発熱物質の増加を有効に防止する。

【0023】

【実施例】 内径10mmのガラス管内に、100~200μmの大きさの、細孔直径1,500Åのガラス粉末を1g充填してなる、吸着層の厚み10mmのカラムを用いリゾチームを濃度1,000ng/mlの割合で含む酢酸透析液を通過させ、流量を0.2~0.55ml/secの割合で変化させ、カラム中の平均滞留時間2.7sec、5.6sec、10.8secにおける除去率及び除去率の経時変化を求めた。ここで除去率は、

【数2】

$$\text{除去率} = \left\{ 1 - \frac{(\text{カラム出口濃度})}{(\text{カラム入口濃度})} \right\} \times 100$$

により計算した。平均滞留時間0.1から10secで除去率に差がみられず、平均滞留時間0.1secでも、除去率はほぼ100%で有効にリゾチームを除去できることが判明した。

【0024】 又この操作を30分間継続した場合のでも

6

除去率の低下傾向は認められなかった。なお、プロットがややバラついているのは出口濃度が低いための誤差である。滞留時間がこの範囲のとき除去率が一定とみなせるということは、多孔質物質へのタンパク質吸着がきわめて速やかに行われ、0.1秒以内にカラム出口で濃度平衡に達していると理解することができる。なお、この結果はビーカーパッチの結果と大きく異なるような感じを受けるが、これはビーカーパッチではタンパク質濃度が経時的に変化すること、多孔質物質パウダーと溶液の接触状態が異なることが原因であり、低濃度タンパク質の吸着が0.1秒以内で平衡に達することと矛盾しない。

【0025】

【実施例2】 実施例1のガラス粉末に代え、活性炭の微粉末（平均粒径80μm）を用いて同様な実験を行なったところ同様の結果を得た。

【0026】

【発明の効果】 短時間で、透析液中の低分子量タンパク質等を効率的に除去できる。

20 【0027】

【図面の簡単な説明】

【図1】 ビーカーテストによる接触時間と濃度の関係を示すグラフである。

【図2】 平衡時における濃度と吸着量の関係を示すグラフである。

【図3】 等電点と係数Kとの関係を示すグラフである。

【図4】 等電点と係数nとの関係を示すグラフである。

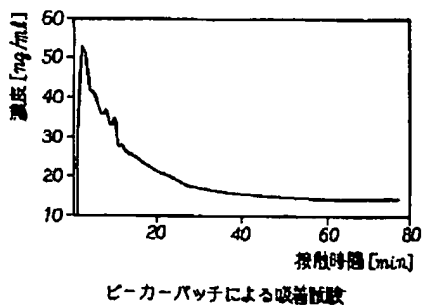
【図5】 本発明の装置の断面図である。

【図6】 図5の拡大断面図である。

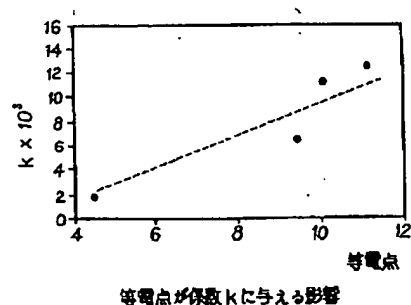
30 【符号の説明】

- 1 透析液の処理装置
- 2 透析液の入口
- 3 透析液の出口
- 4 パイプ
- 5 吸着層
- 9 透析装置

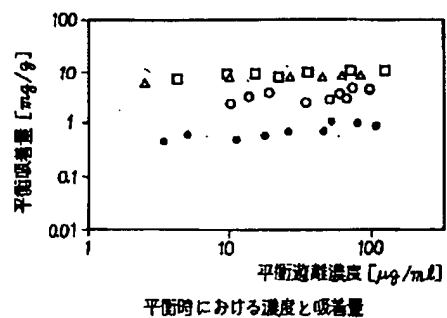
【図1】



【図3】

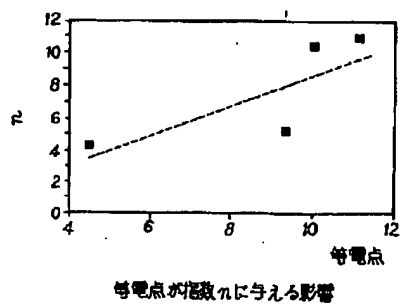


【図2】

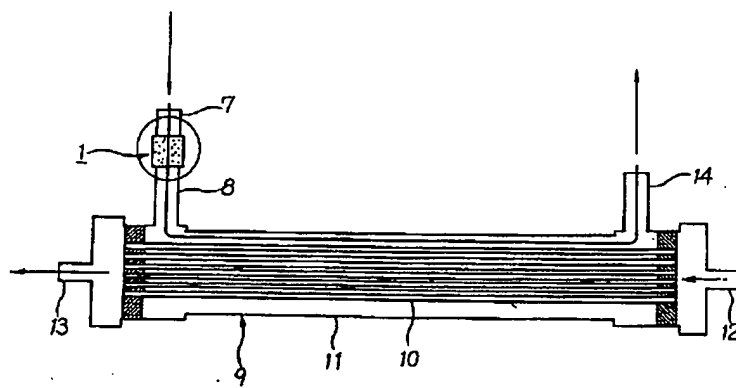


- リゾチム
- △ テトクロムC
- リボヌクレアーゼA
- α-ラクトアルブミン

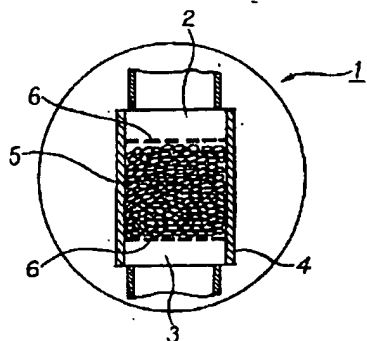
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(72)発明者 酒井 清孝

東京都世田谷区弦巻4-11-15 ペアバレ  
ス楠ノ木館503

(72)発明者 宇都木 毅

神奈川県横須賀市湘南鷹取1-24-14